

УДК 616.342-002.44-053.5-07-085:616.15-07:612.017

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Иллёк Я.Ю., Безус Е.В., Сулова Е.В.

*ГОУ ВПО «Кировская государственная медицинская академия»,
Киров*

Подробная информация об авторах размещена на сайте
«Ученые России» - <http://www.famous-scientists.ru>

Включение иммунофана и полиоксидония в комплексное лечение детей с язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки обеспечивало более быструю положительную динамику клинико-лабораторных показателей и более быстрое наступление клинической ремиссии, нормализацию большинства параметров иммунологической реактивности.

Ключевые слова: дети, язвенная болезнь, иммуномодулирующая терапия.

Язвенная болезнь является полиэтиологическим заболеванием. В настоящее время среди многих факторов, способствующих формированию язвенной болезни, особенно важное значение придаётся наследственной предрасположенности, генетически обусловленному повышению агрессивности желудочного сока, геликобактерной инфекции, расстройству локального и системного иммунитета. У детей с язвенной болезнью обнаруживаются нарушения иммунологической реактивности, отмечается более быстрая положительная динамика клинико-лабораторных показателей при включении в комплексное лечение иммуностимулирующих и иммуномодулирующих препаратов [1, 3, 2]. Однако в литературе представлены разноречивые данные о глубине и характере иммунных нарушений при язвенной болезни у детей. Вместе с тем, у детей с язвенной болезнью не исследована терапевтическая эффективность иммуномодуляторов нового поколения – иммунофана и полиоксидония, обладающих иммунокорректирующим, противовоспалительным, мембраностабилизирующим и антиоксидантным действиями. В этой связи мы поставили перед собой цель изучить состояние иммунологической реактивности у детей с язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки, исследовать влияние иммунофана и полиоксидония на клинико-эндоскопические пока-

затели и состояние иммунитета у этих больных.

Материал и методы исследования

Под наблюдением в городской и областной детских клинических больницах г. Кирова в период с 2003 по 2007 г. находилось 92 ребёнка (51 мальчик и 41 девочка) в возрасте 12-15 лет, страдающих язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки (ЯБДК). Продолжительность болезни у пациентов колебалась от 2 до 4 лет, рецидивы заболевания возникали 1-2 раза в год.

У больных ЯБДК в первые 1-2 дня пребывания в стационаре (фаза обострения заболевания) и за 1-2 дня перед выпиской (фаза неполной клинической ремиссии) исследовали содержание CD3-, CD4-, CD8- и CD22-лимфоцитов в крови (метод непрямой иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител), уровни иммуноглобулинов (Ig) классов G, A, M (метод радиальной иммунодиффузии с использованием моноспецифических антисывороток) и концентрацию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови (унифицированный метод преципитации с раствором полиэтиленгликоля), фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН), фагоцитарный индекс (ФИ) и тест восстановления нистросинего тетразолия (НСТ-тест) в цитоплазме нейтрофилов (с использованием частиц латекса), содержание интерлейкина-1бета (ИЛ-

1 β) и фактора некроза опухолей-альфа (ФНО- α) в сыворотке крови (метод иммуноферментного анализа). Данные, полученные у больных ЯБДК при исследовании показателей иммунитета, обрабатывали методом вариационной статистики на персональном компьютере в программе Microsoft Excel-2007. Контрольную группу в этих исследования составили 118 практически здоровых детей аналогичного возраста, проживающих в г. Кирове и Кировской области.

Результаты и их обсуждение

Наблюдаемые дети поступали в стационар с типичными клиническими проявлениями обострения язвенной болезни. У всех больных отмечались положительные или резко положительные результаты уреазного дыхательного теста, выявлялось присутствие специфических IgG-антител к *Helicobacter pylori* в сыворотке крови, при фракционном исследовании обнаруживались признаки повышения кислотообразующей функции желудка. При эндоскопическом исследовании у 85% пациентов обнаруживался единичный язвенный дефект диаметром 6-8 мм на передней или задней стенке луковицы двенадцатипёрстной кишки, гораздо реже (15%) выявлялись множественные язвенные дефекты (в количестве от 2 до 5) диаметром 5-8 мм на слизистой оболочке луковицы двенадца-

типёрстной кишки. Вместе с тем, у 17% пациентов выявлялись эрозии слизистой оболочки луковицы двенадцатипёрстной кишки и у всех пациентов – признаки дуоденита.

У наблюдаемых больных язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки констатировались выраженные сдвиги показателей иммунологической реактивности (таблица).

Изменения клеточного звена иммунитета у детей с ЯБДК в фазе обострения заболевания (таблица) проявлялись в увеличении относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,001$, $p < 0,001$), абсолютного количества CD4- и CD8-клеток ($p < 0,001$, $p < 0,001$), а изменения гуморального звена иммунитета нашли отражение в увеличении абсолютного количества CD22-лимфоцитов ($p < 0,001$) в крови, повышении уровней IgG ($p < 0,001$) и IgM ($p < 0,001$) в сыворотке крови. Наряду с этим (таблица), у больных ЯБДК в фазе обострения заболевания обнаруживались признаки нарушения неспецифической резистентности, проявляющиеся в значительном снижении показателей ФАН ($p < 0,001$), ФИ ($p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,001$), и резко выраженное повышение уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α) в сыворотке крови ($p < 0,001$, $p < 0,001$).

Таблица 1. Показатели иммунитета у больных ЯБДК ($M \pm m$)

Показатели	Здоровые дети, n = 118	Больные ЯБДК, фаза обострения, n = 92	Больные ЯБДК, фаза неполной ремиссии, n = 92:		
			получавшие об-щеприятную тера-пию, n = 30	получавшие лече-ние в сочетании с иммунофаном, n = 32	получавшие лече-ние в сочетании с полиоксидонием, n = 30
CD3-лимф., %	64,10 \pm 1,25	73,98 \pm 1,31*	74,13 \pm 1,25*	68,84 \pm 1,11*	67,47 \pm 1,02*
CD3-лимф., 10 ⁹ /л	1,49 \pm 0,07	1,81 \pm 0,09*	1,85 \pm 0,11*	1,89 \pm 0,07*	1,66 \pm 0,11
CD4-лимф., %	49,50 \pm 1,34	46,43 \pm 1,03	48,47 \pm 1,36	49,70 \pm 1,56	50,70 \pm 1,69
CD4-лимф., 10 ⁹ /л	0,73 \pm 0,03	0,86 \pm 0,05*	0,82 \pm 0,04*	0,94 \pm 0,05*	0,84 \pm 0,05*
CD8-лимф., %	25,73 \pm 1,47	26,05 \pm 0,76	25,37 \pm 0,78	27,23 \pm 1,41	24,73 \pm 0,94
CD8-лимф., 10 ⁹ /л	0,38 \pm 0,02	0,50 \pm 0,03*	0,41 \pm 0,03*	0,52 \pm 0,02*	0,40 \pm 0,01*
CD22-лимф., %	9,90 \pm 0,77	10,52 \pm 0,86	10,31 \pm 0,15	8,60 \pm 0,76	12,80 \pm 0,67*
CD22-лимф., 10 ⁹ /л	0,17 \pm 0,02	0,26 \pm 0,02*	0,24 \pm 0,03	0,24 \pm 0,02	0,25 \pm 0,05
IgG, г/л	9,78 \pm 0,15	11,89 \pm 0,65*	14,53 \pm 0,73*	9,48 \pm 0,56	10,08 \pm 0,78
IgA, г/л	1,24 \pm 0,07	1,28 \pm 0,09	1,71 \pm 0,15*	1,04 \pm 0,08	1,32 \pm 0,08
IgM, г/л	1,25 \pm 0,07	1,91 \pm 0,12*	1,77 \pm 0,19*	1,11 \pm 0,15	1,29 \pm 0,09
ЦИК, ед. опт. пл.	0,070 \pm 0,003	0,068 \pm 0,003	0,077 \pm 0,004	0,075 \pm 0,004	0,069 \pm 0,002
ФАН, %	72,90 \pm 1,51	51,73 \pm 1,91*	56,57 \pm 1,78*	68,22 \pm 2,90	69,03 \pm 3,30
ФИ	10,50 \pm 0,21	8,38 \pm 0,17*	7,33 \pm 0,26*	10,26 \pm 0,34	9,84 \pm 0,25
НСТ-тест, %	22,00 \pm 0,90	12,13 \pm 1,62*	12,97 \pm 0,71*	18,44 \pm 1,32*	16,73 \pm 1,34*
ИЛ-1 β , пкг/мл	1,60 \pm 0,10	16,54 \pm 0,83*	14,91 \pm 0,74*	5,24 \pm 0,30*	3,23 \pm 0,26*
ФНО- α , пкг/мл	0,50 \pm 0,08	5,52 \pm 0,14*	3,53 \pm 0,09*	1,38 \pm 0,10*	1,02 \pm 0,06*

Примечание: «*» - $p < 0,05-0,001$ по сравнению с показателями у здоровых детей.

В соответствии с целью, поставленной в работе, наблюдаемые дети с язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки были подразделены на три группы в зависимости от проводимого лечения. Первой группе больных (30 пациентов) во время пребывания в стационаре назначалось комплексное общепринятое лечение: антигеликобактерная терапия (денол в сочетании с амоксициллином, фуразолидоном и омепрозолом в течение недели), диетотерапия, седативная терапия, антацидные препараты, H_2 -блокаторы и М-холиноблокаторы, стимуляторы регенераторных процессов и витамины. Второй группе больных (32 пациента), наряду с указанным выше комплексным лечением, со второго дня пребывания в стационаре проводились инъекции имунофана (0,005% раствор в дозе 1 мкг/кг, подкожно, один раз в день, через два дня на третий, всего 5 инъекций), а третьей группе больных (30 пациентов) – инъекции полиоксидония (в дозе 0,1 мг/кг на воде для инъекций, внутримышечно, один раз в день, через два дня на третий, всего – 5 инъекций). Осложнений и побочных реакций у больных ЯБДК, получавших инъекции имунофана и полиоксидония, не возникало.

На фоне проводимой терапии у больных язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки констатировалась положительная динамика клинических показателей. Так, у пациентов через 5-7 дней от начала лечения отмечалось повышение аппетита, исчезновение тошноты, изжоги и метеоризма, напряжения мышц живота и самостоятельных болей в животе, становилась возможной глубокая пальпация живота. Спустя 12-17 дней от начала лечения у наблюдаемых больных регистрировалось уменьшение эмоциональной неустойчивости, исчезновение болезненности в эпигастральной области и пилородуоденальной зоне при пальпации. При этом, у второй и третьей групп больных язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки, которым проводилось комплексное лечение в сочетании соответственно с имунофаном и полиоксидонием, регистрировалась более быстрая положительная динамика клинических показателей (на 2-5 дней) и они выписывались из стационара в сред-

нем на 4-5 суток раньше первой группы больных, получавших комплексную общепринятую терапию. Время пребывания в стационаре первой группы больных ЯБДК составляло в среднем $26,9 \pm 0,6$ суток, второй группы больных ЯБДК – $21,8 \pm 0,5$ суток ($p < 0,001$), третьей группы больных – $22,6 \pm 0,6$ суток ($p < 0,001$).

Исследования, проведенные за 1-2 дня перед выпиской из стационара, показали, что у всех трёх групп больных язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки отмечались отрицательные результаты уреазного дыхательного теста. При эндоскопическом исследовании у всех пациентов выявлялись признаки дуоденита, но выраженного в меньшей степени, чем в фазе обострения заболевания. У первой группы пациентов на месте бывших язвенных дефектов слизистой оболочки луковицы двенадцатипёрстной кишки констатировалось образование «красных рубцов», а у пациентов второй и третьей групп – «белых рубцов». Таким образом, у всех трёх больных ЯБДК перед выпиской из стационара отмечалась III клинико-эндоскопическая стадия заболевания (фаза неполной клинической ремиссии), но у второй и третьей групп больных ЯБДК, получавших комплексное лечение в сочетании с иммуномодуляторами, регистрировались признаки более интенсивного регенераторного процесса.

В фазе неполной клинической ремиссии у первой, второй и третьей групп больных язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки обнаруживались неоднозначные сдвиги параметров иммунологической реактивности (таблица).

Так, у первой группы больных ЯБДК, получавших комплексную общепринятую терапию (таблица), в фазе неполной клинической ремиссии отмечалось увеличение относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,001$, $p < 0,001$), абсолютного количества CD4- и CD8-клеток ($p < 0,001$, $p < 0,001$) в крови, повышение уровней IgG ($p < 0,001$), IgA ($p < 0,01$) и IgM ($p < 0,01$) в сыворотке крови, снижение показателей ФАН ($p < 0,001$), ФИ ($p < 0,001$) и НСТ-теста ($p < 0,001$), повышение уровней ИЛ-1 β ($p < 0,001$) и ФНО- α ($p < 0,001$) в сыворотке крови. У второй

группы больных ЯБДК, получавших комплексное лечение в сочетании с иммунофаном (таблица), в фазе неполной клинической ремиссии выявлялось увеличение относительного и абсолютного количества CD3-лимфоцитов ($p < 0,01$, $p < 0,001$), абсолютного количества CD4- и CD8-клеток ($p < 0,001$, $p < 0,001$) в крови, сравнительно небольшое понижение значений НСТ-теста ($p < 0,05$), сравнительно небольшое повышение уровней ИЛ-1 β ($p < 0,001$) и ФНО- α ($p < 0,001$) в сыворотке крови, а у третьей группы больных ЯБДК, получавших комплексное лечение в сочетании с полиоксидонием (таблица) – увеличение относительного количества CD3- и CD22-лимфоцитов ($p < 0,05$, $p < 0,001$), абсолютного количества CD4- и CD8-лимфоцитов ($p < 0,001$, $p < 0,001$) в крови, понижение значений НСТ-теста ($p < 0,001$), сравнительно небольшое повышение уровней ИЛ-1 β ($p < 0,001$) и ФНО- α ($p < 0,001$) в сыворотке крови при отсутствии существенных сдвигов других показателей иммунитета.

Выводы

1. У детей с язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки в фазе обострения заболевания выявлялись изменения клеточного и гуморального звеньев иммунитета, снижение неспецифической резистентности, высокие уровни провоспалительных цитокинов в сыворотке крови.

2. У больных язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки, получавших комплексную общепринятую терапию, при наступлении фазы неполной клинической ремиссии отмечались отрицательные результаты уреазного дыхательного теста и обнаруживалось образование «красных

рубцов» на месте язвенных дефектов слизистой оболочки, выявлялись сдвиги показателей иммунологической реактивности, близкие по характеру тем, которые регистрировались в фазе обострения заболевания.

3. У больных язвенной болезнью двенадцатипёрстной кишки, в комплексную терапию которых были включены иммунофан и полиоксидоний, констатировались более быстрая положительная динамика клинических показателей и наступление клинической ремиссии, отрицательные результаты уреазного дыхательного теста и образование «белых рубцов» на месте язвенных дефектов слизистой оболочки, отмечалась выраженная тенденция к нормализации показателей иммунологической реактивности.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Маев И.В. Использование иммунокорректоров в лечении хронических эрозий желудка/ И.В. Маев, Ю.Ф. Нефедова, Е.С. Вьючнова, Е.А. Нефедова// Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии.-1998.-№4.-с.33-37.
2. Нестерова И.В. Интерферон в комплексной терапии язвенной болезни/ И.В. Нестерова, Н.П. Капранова, В.А. Роменская// Вопросы детской диетологии.-2006.-т.4.-№1.-с.70-72.
3. Шкадова М.Г. Влияние иммуномодулирующей терапии на показатели местного иммунитета у больных с дуоденальной язвой/ М.Г. Шкадова// Физиология и патология иммунной системы.-2004.-т.6.-№1.-с.9-13.

USE IMMUNOMODULATORS IN TREATMENT OF CHILDREN WITH A STOMACH ULCER

Ilek Ya.Yu., Bezus E.V., Suslova E.V.

Kirov state medical academy, Kirov

Imunofan-therapy and polyoxidonium-therapy has been included in complex treatment of children with stomach ulcer of duodenum. It is resulted to normalize of parameters of immunity, and faster clinical remission of disease.

Keywords: children, stomach ulcer, immunomodulatory therapy.